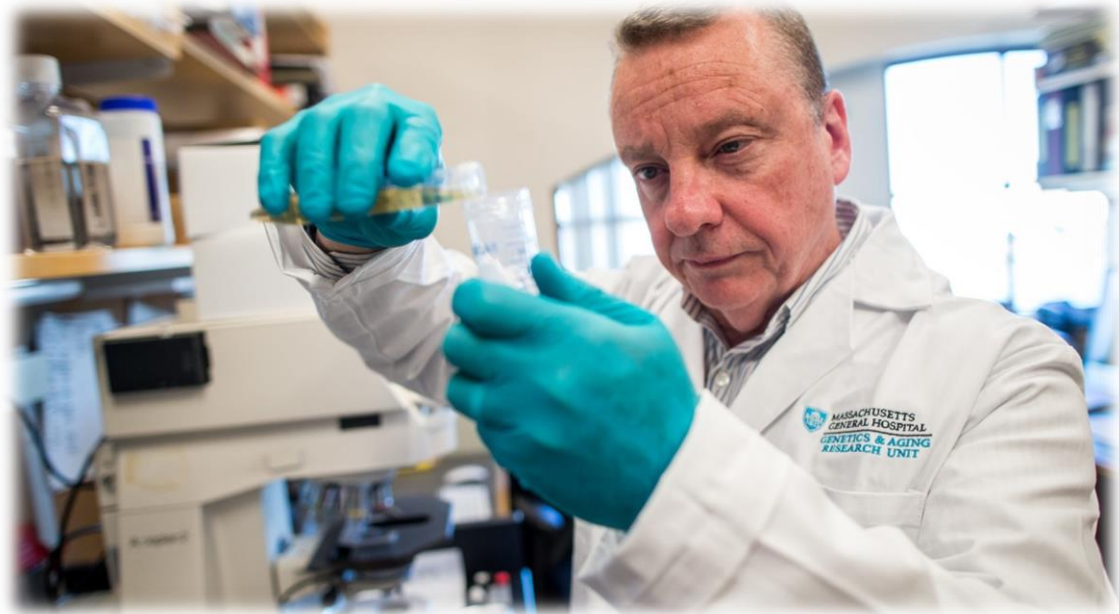


## ROBERT D. MOIR Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEÍMER

---

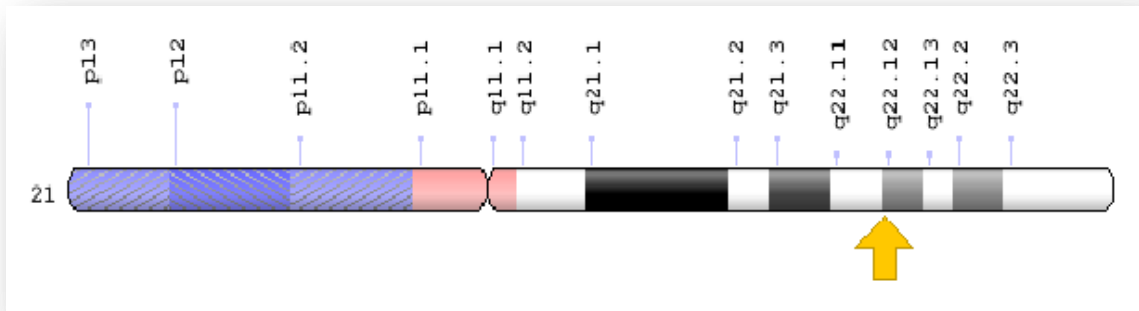


*Robert D. Moir*, un científico de *Harvard* recientemente fallecido a la edad de 58 años víctima de un *glioblastoma*, propuso teorías innovadoras sobre las placas amiloideas cerebrales que se cree son el sustrato bioquímico de la [enfermedad de alzhéimer](#).

*Robert D. Moir* pasó su infancia en *Donnybrook*, un villorrio rural del oeste de Australia. No asistió a la escuela hasta los 12 años, aprendiendo a leer y escribir a una edad *tardía*. Su integración en la escuela fue muy problemática.

A pesar de sus difíciles comienzos llegó a ser un prestigioso investigador gracias a su mentor, [Colin Master](#), neuropatólogo de la [universidad de Melbourne](#). En sus primeras publicaciones científicas se mostró iconoclasta en sus posicionamientos acerca del origen de la enfermedad de alzhéimer.

En el año 1984 *Beyreuther* y *Master* purificaron y secuenciaron los constituyentes de los depósitos de proteína amiloidea extraída *post-mortem* de cerebros de enfermos de alzhéimer. Tres años más tarde se localizó el gen que codifica la síntesis de la proteína  $\beta$ -amiloidea ( $\beta$ A). Se halla en el brazo largo (q) del cromosoma 21 (localización citogenética: 21q22.12).



Este gen (21q22.12) codifica una proteína que interactúa con la *calcineurina-A*, inhibiendo una ruta de señalización celular que afecta al



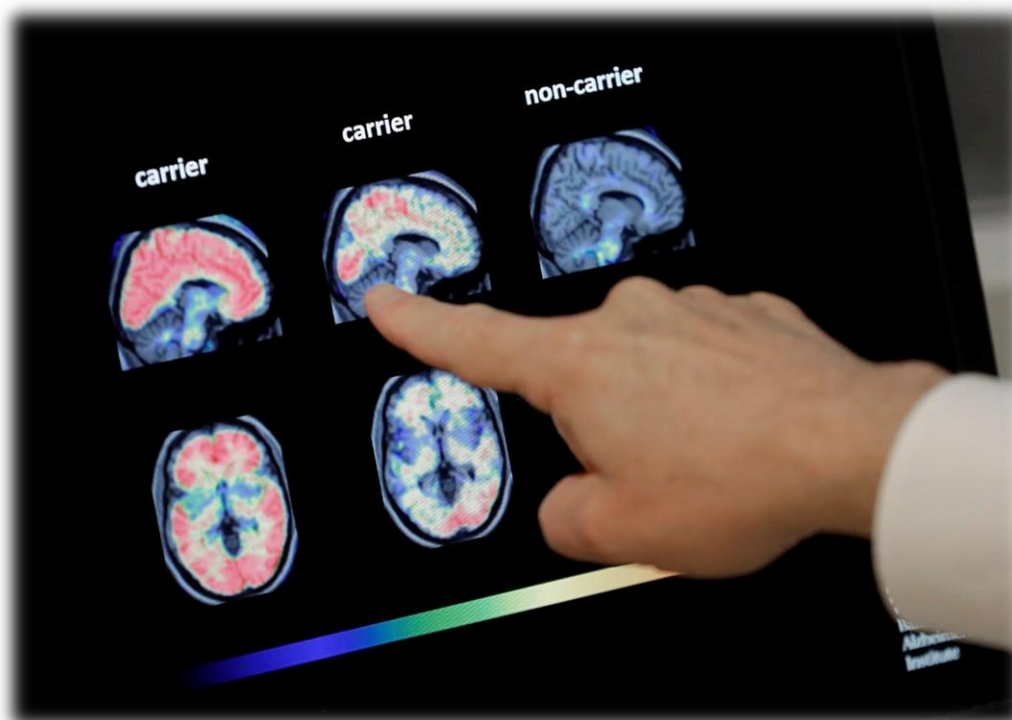
desarrollo del sistema nervioso central. Esta proteína se expresa fenotípicamente en el cerebro de los fetos con Síndrome de Down. Tal vez por esta razón las personas con Síndrome de Down desarrollan demencia de alzhéimer durante la adultez temprana.

*Beyreuther y Master* demostraron que la proteína  $\beta$ -amiloidea era resultado de la proteólisis de un precursor de mayor peso molecular que

actuaba como *receptor de membrana*.

Estos estudios, y otros posteriores, sirvieron para consolidar el marco teórico conceptual de la [demencia de alzhéimer](#): la acumulación de depósitos (placas) de proteína amiloidea en el tejido cerebral. Para ello

han sido de gran utilidad las imágenes obtenidas mediante la técnica de la tomografía de emisión de positrones.



La convicción general daba por sentado que la acumulación de proteína amiloidea en configuración de hoja plegada  $\beta$  (proteína  $\beta$ -amiloidea, de manera abreviada  $\beta$ A) era la causa principal de la enfermedad de alzhéimer. De ello se infería que eliminar los depósitos amiloideos sería el objetivo prioritario de cualquier tratamiento farmacológico.

*Robert D. Moir* puso en entredicho el modelo conceptual generalmente aceptado. Argüía que la proteína amiloidea *debe* ejercer alguna función primordial en el cerebro, tal como protegerlo frente a las infecciones (creando una especie de «tela de araña» donde quedarían retenidas bacterias y virus); y solo cuando la proteína amiloidea se acumula en exceso el cerebro se daña. En su opinión la eliminación *radical* de la proteína amiloidea del cerebro podría ser más perjudicial que beneficiosa. Quizá lo correcto fuese *ajustar* la cantidad de proteína amiloidea dentro de un rango fisiológico.

Su teoría, propuesta hace 12 años (en 2007) fue recibida, como cabía prever, con escepticismo. Su insistencia, avalada con trabajos, ha ido calando en la comunidad científica y ganando adeptos.

Su heterodoxia en relación con la teoría comúnmente aceptada dificultaba la obtención de subvenciones para proseguir con sus investigaciones. Finalmente obtuvo el apoyo económico de la [Cure Alzheimer's Fund](#) y de los [National Institute of Health](#).

*Robert D. Moir* llegó a Estados Unidos en 1994 invitado por el *Tanzi*. Trabajando en conjunto descubrieron que las personas fabrican de manera natural anticuerpos contra formas específicas de la proteína amiloidea. Estos anticuerpos *protegen* al cerebro frente a la enfermedad de alzhéimer, destruyendo algunas placas amiloideas, pero no todas. Cuando se pierde el equilibrio (se fabrican pocos anticuerpos para las necesidades de placa amiloidea a destruir) el cerebro entra en una deriva que puede conducir a la demencia de alzhéimer.

Este hallazgo inspiró el desarrollo de un anticuerpo monoclonal ([Aducanumab](#)) comercializado por la laboratorio [Biogen](#), pendiente de autorización por la [Food and Drug Administration](#) (FDA) estadounidense.

*Aducanumab* (BIIB037 en su designación preclínica) es un [anticuerpo monoclonal](#) humano tipo IgG<sub>1</sub> contra un *epítipo* (determinante antigénico) de la proteína β-amiloidea. Fue desarrollado por la compañía biotecnológica [Neurimmune](#) en *Schlieren*, Confederación Helvética. *Aducanumab* se preparó a partir de donantes sanos con función cognoscitiva normal. Se buscaba que los pacientes con enfermedad de alzhéimer se tornasen refractarios a la aparición de depósitos de proteína amiloidea, al mismo tiempo que pudiesen ver reducidas en número y extensión las placas amiloideas ya formadas.

*Aducanumab* (BIIB037) se engarza con agregados de proteína β-amiloidea pero no con monómeros solubles de dicha proteína (βA<sub>1→42</sub>).

Aun cuando se pusieron grandes esperanzas en este anticuerpo monoclonal para la demencia de alzhéimer, el entusiasmo inicial se ha ido diluyendo. De hecho, *Biogen* decidió suspender dos ensayos clínicos porque los resultados preliminares no justificaban la inversión necesaria para su realización.

Un análisis *post-hoc* indica que, administrado a las dosis máximas, podría ser útil en un subgrupo de pacientes. En base a estos resultados, *Biogen* [prevé solicitar la aprobación de \*Aducanumab\*](#) a la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense.

Sin embargo, un análisis de los pacientes que reciben las dosis más elevadas es arriesgado. Cuando se llevan a cabo análisis de subgrupos es fácil metodológicamente organizar los datos para [justificar la conclusión buscada](#). Por esta razón los analistas prefieren tomar sus decisiones a partir de ensayos aleatorios con gran número de participantes y puntos finales bien definidos. Un análisis de subgrupos se considera una manera de generar una hipótesis, no una forma de comprobar su veracidad.

Si finalmente se autorizase *Aducanumab*, se estima unas ganancias para *Biogen* de más de diez mil millones de dólares.

*Aducanumab* es el paradigma de una línea de investigación (anticuerpos monoclonales contra péptidos y proteínas amiloideas) que no está dando los resultados esperados tras enormes inversiones dinerarias. De hecho, muchos grupos de trabajo han abandonado sus investigaciones en este campo al considerarlo una «vía muerta» como se consideró la de los medicamentos «inhibidores de la enzima de la acetilcolinesterasa» y los «antagonistas competitivos del receptor N-Metil-D-Aspartato».

Zaragoza, a 24 de diciembre de 2019

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Farmacia Las Fuentes  
Florentino Ballesteros, 11-13  
50002 Zaragoza